

ZUR KONSTITUTIONS- UND ALTERSABHÄNGIGKEIT
DES INTRAVENÖSEN TOLBUTAMID-TESTS

von

JOACHIM von KLITZING

Mainz 1966

ZUR KONSTITUTIONS- UND ALTERSABHÄNGIGKEIT

DES INTRAVENÖSEN TOLBUTAMID-TESTS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Joachim von Klitzing
aus Ortelsburg

Mainz 1965

Dekan: Professor Dr. BORNEFF
Referent: Professor Dr. KNICK
Korreferent: Professor Dr. SCHÖLMERICH
Tag der mündl. Prüfung: 21. 7. 1966



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
A. THEORETISCHER TEIL	2
I. SULFONYLHARNSTOFFE ALS ORALE ANTIDIABETICA UND TESTSUBSTANZEN AUF DIABETISCHES STOFFWECHSEL- VERHALTEN	2
1. Therapeutische Anwendung	2
2. Diagnostische Anwendung	7
a) Tablettenschnelltest	7
b) Intravenöse Sulfonylhamstoffbelastung	8
aa) Intravenöse Tolbutamid-Belastung als Diabetes- Suchtest	9
bb) Intravenöse Tolbutamid-Belastung zur Differenzierung zwischen hepatischen und insulären Diabetesformen .	9
cc) Intravenöse Tolbutamid-Belastung zur Erkennung hormonaktiver Insulome	9
II. METHODEN ZUR AUSWERTUNG DER BLUTZUCKER- KURVEN	10
1. Quotientenbildung aus Blutzuckerwerten	10
2. Graphische Ermittlung des T_3 -Wertes	11
B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	11
I. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODEN.....	11
1. Probanden.....	11
2. Tolbutamid-Belastung	11
3. Blutzuckerbestimmung	12
4. T_3 -Wert	13
5. Rohrer-Index	15

6. Statistische Methoden	15
a) Einfache Korrelationsrechnung	16
b) Signifikanz von Korrelationskoeffizienten	17
c) Partielle Korrelationsrechnung	18
d) Regressionsrechnung	18
e) Mehrfachregression	19
II. ERGEBNISSE	20
1. Deskription der Resultate	20
2. Statistische Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den Größen Rohrer-Index, T_3 -Wert und Alter	20
a) Anwendung der Korrelations- und Regressionsrechnung	20
b) Anwendung partieller Korrelationen	26
c) Anwendung der Mehrfachregression	26
III. DISKUSSION	27
1. Einfluß der Konstitution (Relatives Körper- gewicht, Fettleibigkeit)	27
2. Altersabhängigkeit	28
C. ZUSAMMENFASSUNG	32
Intravenöse Belastung mit 1000 mg Tolbutamid bei 87 klinisch stoffwechselgesunden Probanden	33
Zahlenwerte zu den Ergebnissen und den dort angewandten Formeln .	37
LITERATURVERZEICHNIS	39

EINLEITUNG

Die klinische Terminologie des Diabetes mellitus als Krankheitseinheit ist um die begrifflich zugehörigen Zustände "Prädiabetes", "latenter Diabetes" und "subklinischer" oder "asymptomatischer Diabetes" erweitert worden. Der latente Diabetes kann erst mit sensibilisierten Provokationsmethoden, der subklinische oder asymptomatische Diabetes mit einfachen Glukose-Toleranz-Tests nachgewiesen werden, während die Diagnose Prädiabetes eigentlich nur retrospektiv zu stellen ist.

Die Altersabhängigkeit aller Größen, die direkt mit dem Kohlenhydratstoffwechsel zusammenhängen, ist im Zusammenhang mit der Altersrelation verschiedener innersekretorischer Systeme zu verstehen. Die vorliegenden Untersuchungen sollen prüfen, ob sich auch für ein bestimmtes Diabetes-Früherkennungsverfahren eine solche Beziehung nachweisen läßt, und welches graduelle Ausmaß diese gegebenenfalls nach statistischem Maßstab hat.

Zugleich soll auch der Einfluß des Körpergewichts berücksichtigt werden, falls sich ein solcher ebenfalls feststellen läßt. Bekanntlich wurde schon wiederholt darauf hingewiesen, daß die Fettsucht, besonders bei längerem Bestehen, einen diabetogenen Faktor darstellt, so daß jeder Fettleibige als potentieller Diabetiker gelten kann.

A. THEORETISCHER TEIL

I. SULFONYLHARNSTOFFE ALS ORALE ANTIDIABETICA UND TEST-SUBSTANZEN AUF DIABETISCHES STOFFWECHSELVERHALTEN

1. Therapeutische Anwendung

In der oralen Diabetestherapie spielen die Sulfonylharnstoffe eine bestimmende Rolle. Ihre systematische Anwendung als Antidiabetica datiert seit dem Jahre 1955, als FRANKE und FUCHS über die ersten Therapieerfolge mit dem Sulfonamid N_1 -Sulfanilyl- N_2 -butylcarbamid berichteten.

Danach erst erfuhr die Öffentlichkeit von den Untersuchungen, die KLEIN-SORGE (1956 a und b) schon einige Jahre früher mit dieser Substanz und dem sehr ähnlichen N_1 -Sulfanilyl- N_2 -isopropylcarbamid gemacht hatte. Sein Interesse galt nicht so sehr den praktisch therapeutischen Fragen, als vielmehr der theoretischen Erforschung des Wirkungsmechanismus. Sehr bald wurden die Untersuchungen von FRANKE und FUCHS durch Mitteilungen von BERTRAM, BENDTFELDT und OTTO (1955) bestätigt. In der Folgezeit stellte sich heraus, daß die blutzuckersenkende Eigenschaft nicht an die Sulfanilylgruppierung gebunden ist, sondern auch bei dem N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)- N' -butylcarbamid (D 860) vorhanden ist (EHRHARDT 1956). Die geringe Rate toxischer und allergischer Nebenwirkungen trug wesentlich dazu bei, daß dieser Sulfonylharnstoff, der den Trivialnamen "Tolbutamid" erhielt, das klinisch meist verwendete Oralantidiabeticum wurde. Später eingeführte Verbindungen waren mitunter wirksamer, aber zugleich auch toxischer, woraus letztlich eine geringere therapeutische Breite resultierte. So darf man mit MEHNERT und MAHRHOFER von einem "glücklichen Umstand" sprechen, daß gerade die im Anfang entdeckten Substanzen dieser Reihe so günstige Ergebnisse bezüglich der Toxizität und der Nebenwirkungen erbrachten.

Im Folgenden seien die beiden Formeln der Sulfonylharnstoffe BZ 55 und D 860 mit ihren gebräuchlichen Bezeichnungen wiedergegeben:

Formel und chem. Bezeichnung	Abkürzung	Trivialname Präparate
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{HN}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	(BZ 55)	<u>Carbutamid</u> (einige Präparate)
N ₁ -Sulfanilyl-N ₂ -butylcarbamid		Nadisan Invenol Oranil
$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{HN}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	(D 860)	<u>Tolbutamid</u> (einige Präparate)
N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N'-butyl-carbamid		Rastinon Artosin Orabet Orinase (USA)

Die Angaben zur therapeutischen Anwendung beschränken sich auf die beiden Sulfonylharnstoffe BZ 55 und D 860. Unter den verschiedenen Diabetesformen ist der sogenannte Altersdiabetes die "Domäne" der Sulfonylharnstoffe (BERTRAM 1959). Dagegen sind Therapieerfolge bei anderen Diabetesformen, insbesondere beim juvenilen Diabetes als Ausnahmen zu betrachten.

Nach DRUBE und HARTMANN (1965) gibt es bei Manifestation des Diabetes im Entwicklungsalter eine meist vorübergehende postinitiale Phase, in der Sulfonylharnstoffe wirksam sein können.

Kriterien von unterschiedlicher Bedeutung für die Einstellbarkeit auf die Sulfonylharnstofftherapie sind:

Konstitutionstyp, Alter, Manifestationsalter sowie Dauer des Diabetes, Dauer der vorangegangenen Insulinbehandlung und notwendige Insulindosis.

Der Konstitutionstyp des Diabetikers - meist durch das Körpergewicht erfaßt - hat einen starken Einfluß auf das Ansprechen der Sulfonylharnstoffe. Dieser Tatbestand findet seine Erklärung darin, daß der Altersdiabetes eine positive Korrelation zum pyknisch-hyperplastischen Habitus aufweist, während der juvenile Diabetes vorwiegend durch den asthenischen Körperbau charakterisiert ist.

Übergewichtige Diabetiker sprechen besser an als normal- und untergewichtige. Dieser Befund ließ sich aber bei niedrigem Insulinbedarf noch nicht sichern. Erst bei einem solchen zwischen 10 und 20 E wurde der Unterschied deutlich.

Bei adipösen Diabetikern gelang die Einstellung in 72 %, bei mageren dagegen nur in 27,5 % der Fälle (MOHNIKE, ULRICH und JUTZI). Daher empfahlen BERTRAM und Mitarbeiter (1957) eine besondere Beurteilung der asthenischen Diabetiker.

Das Lebensalter als Kriterium für die Einstellbarkeit spielt nur eine untergeordnete Rolle, während das Manifestationsalter entscheidende Bedeutung hat. Ein Zusammenhang zwischen letzterem und den beiden Hauptformen des Diabetes - juvenilem und Altersdiabetes - ist sicher auch hier gegeben.

Die Aussichten auf einen Therapieerfolg sind günstig, wenn der Diabetes sich nach dem 40. - 45. Lebensjahr manifestiert hat.

Als weiteres Kriterium wäre die notwendige Tagesmenge an Insulin zu erwähnen. Diese wird mit einer Insulinmenge von 20 E angegeben, sofern eine Sulfonylharnstoffbehandlung Aussicht auf Erfolg haben soll. Bei einem Insulinbedarf zwischen 20 und 30 E sinkt die Erfolgsquote auf 50 %. Hier wirkt sicher das Ausmaß der B-Zellinsuffizienz limitierend.

Nur eine schwache Auswirkung haben die Diabetesdauer sowie die Dauer einer vorangegangenen Insulintherapie. Letztere soll noch am ehesten bei einem täglichen Insulinbedarf von mehr als 20 E zum Ausdruck kommen (BERTRAM und Mitarbeiter 1957).

Will man sich ungefähr ein Bild machen von der Einstellbarkeit, so muß man vor allem den Diabetestyp, das Manifestationsalter und die notwendige Insulindosis berücksichtigen.

Die Beurteilung einer Stoffwechseleinstellung durch Sulfonylharnstoffe führte in verschiedenen Ländern zu abweichenden Ergebnissen. Betrachtet man in den USA die JOSLIN'sche Schule für maßgebend, so wird für eine gute Einstellung gefordert, daß der Nüchternblutzucker unter 110 mg % liegt, eine Stunde nach den Mahlzeiten nicht mehr als 150 mg % beträgt, nach einer weiteren Stunde unter 130 mg % und nach insgesamt 3 Stunden wieder ein Wert von 110 mg % erreicht wird. Die Glucosurie soll dabei weniger als 2 g in 24 Stunden betragen. Eine mäßige Einstellung ist durch Nüchternblutzuckerwerte unter 130 mg %, nach einer Stunde nach der Mahlzeit unter 180 mg %, nach 2 Stunden unter 150 mg % und nach 3 Stunden wieder unter 130 mg % bei einer Glukoseausscheidung unter 5 g in 24 Stunden charakterisiert.

Als schlecht wurden Einstellungen bewertet, bei denen eine dieser Grenzen überschritten wurde (CAMERINI-DAVALOS und Mitarbeiter). Dieser strenge Maßstab macht den großen Kreis behandlungsbedürftiger Diabetiker verständlich, und dementsprechend die große Summe von Insulineinheiten, die durch Sulfonylharnstoffe ersetzt werden konnten.

In Großbritannien fällt die starke Betonung einer diätetischen Kontrolle der übergewichtigen Diabetiker auf, bei denen nur dann, wenn eine Gewichtsabnahme keine Besserung der Stoffwechsellage bringt, eine zusätzliche Sulfonylharnstofftherapie gerechtfertigt ist (BAIRD sowie DUNLOP und Mitarbeiter).

SCHÖFFLING und Mitarbeiter verglichen die Zusammensetzung des Krankengutes der Frankfurter Diabetesambulanz vor und nach Einführung der Sulfonylharnstofftherapie. Dabei ergab sich nur eine geringe prozentuale Abnahme (von 15,6 % auf 12,9 %) der diätetisch eingestellten Patienten. Dagegen war der Unterschied bei dem Anteil der mit Insulin behandelten Diabetiker beträchtlich: 2 Jahre nach Einführung der Sulfonylharnstofftherapie wurden nur noch 42,8 % der Diabetiker mit Insulin behandelt, während es vorher 84,3 % waren. 43 % der Diabetiker erhielten D 860. Das war ungefähr der gleiche Anteil wie auch in den meisten europäischen Ländern.

Die orale Behandlung mit Sulfonylharnstoffen hat nach PFEIFFER (1961) ihren Platz vornehmlich in jenem schmalen, wenn auch praktisch wichtigen Bereich der inkompletten B-Zellinsuffizienz des Altersdiabetes (mit Manifestation um das 40. Lebensjahr und später), dessen Stoffwechselkompensation mit Diät allein nur unbefriedigend gelingt (Glucosurie und postprandiale Blutzuckerwerte über 180 mg %). Ferner soll die tägliche Insulindosis 30 Einheiten nicht übersteigen und der Diabetes nicht länger als 5 bis 10 Jahre bestehen. Allgemein ist die Sulfonylharnstoffbehandlung bei älteren Patienten mit leichtem Diabetes am aussichtsreichsten. Bei übergewichtigen Patienten gibt man den Sulfonylharnstoffen sogar den Vorzug gegenüber Insulin, da erstere zu geringer oder keiner Gewichtszunahme führen (HALLER und STRAUZENBERG).

Eine seltenere Indikation stellt der frisch aufgetretene Diabetes von Jugendlichen im Entwicklungsalter dar. Und zwar sollen nach DRUBE und HARTMANN in der sogenannten postinitialen Phase die Sulfonylharnstoffe manchmal wirksam sein; allerdings ist dieser Erfolg nur für eine begrenzte Dauer zu verzeichnen, nach der dann eine Insulinbehandlung notwendig wird. Auch bei einigen seltenen Sonderformen der Zuckerkrankheit wurden Therapieerfolge mit Sulfonylharnstoffen beschrieben. Allerdings macht die Seltenheit dieser Zustände die geringe praktische Bedeutung verständlich. So sprachen die Sulfonylharnstoffe bei leichtem Diabetes infolge partieller Pankreatektomie gut an, während ihre Wirkung bei stärkerem Diabetes nach partieller Zerstörung des Pankreas infolge chronischer Pankreatitis, infolge partieller Pankreatektomie oder infolge eines Pankreaskopfcarcinoms vermißt wurde. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Erfahrungen beim leichten und schweren Alloxandibetes im Tierversuch. Sie bestätigen, daß die Sulfonylharnstoffe zu ihrer Wirkungsentfaltung eine Mindestmenge von endogenem Insulin brauchen. Analoge Verhältnisse scheinen beim leichten und schweren Bronzediabetes vorzuliegen. Wenn hierbei die Zerstörung des B-Zellsystems zu grose Ausmaße erreicht, dann ist ein Sulfonylharnstoffeffekt nicht mehr zu erwarten. Beim Acromegaliadiabetes als Folge mancher Hypophysentumoren waren die Behandlungserfolge ebenfalls unterschiedlich, was sich auch auf unterschiedliche Schwere des jeweiligen Diabetes zurückführen ließ. Mehr prophylaktischen Charakter hat die Anwendung von Sulfonylharnstoffen beim Prädiabetes aller Altersklassen. Hierzu ist jedoch die Früherfassung dieses Stadiums Voraussetzung.

Primär sind die Sulfonylharnstoffe ohne blutzuckersenkenden Effekt bei schwerer und länger Zuckerkranken mit einem exogenen Insulinbedarf von

mehr als 30 E eines Depot-Insulins und mehreren Acidosen in der Vorgeschichte, vor allem beim fortgeschrittenen Insulinmangeldiabetes der Jugendlichen. Sekundär können sie bei einem mit der Dauer ihrer Anwendung steigenden Prozentsatz primär gut reagierender Diabetiker ihre hypoglykämische Wirkung verlieren. Man spricht dann von einem echten Sekundär- oder Spätversagen der Therapie, das nach einer Analyse von MEHNERT und MAHRHOFER mit 3,8 % bei 288 behandelten Patienten angegeben wurde.

Im Gegensatz hierzu hat bei den sogenannten verkappten Primärversagern nie eine optimale Einstellung mit Sulfonylharnstoffen bestanden. Es handelt sich also um Patienten, die man gar nicht dauernd auf einer Sulfonylharnstofftherapie hätte belassen können. Ihr Anteil wurde ebenfalls mit 3,8 % angegeben. Als häufigste Ursache des Sekundärversagens wurden exogene Faktoren gefunden. An erster Stelle ist das mangelhafte Einhalten der vorgeschriebenen Diät zu nennen. Diese Gruppe von "Diätversagern" belief sich auf 5,8 %. An zweiter Stelle kommen Infekte, Traumen und Operationen in Frage, die bekanntlich auch den Insulinbedarf steigern. Eine Erhöhung der Tabletten-dosis hat hierbei jedoch den gleichen Erfolg wie eine Erhöhung der Insulindosis bei insulinspritzenden Diabetikern, so daß die Gefahr der Dekompensation droht und häufig der Anfang einer dauernden Resistenz gegen Sulfonylharnstoffe gegeben ist.

2. Diagnostische Anwendung

a) Tablettenschnelltest

Das Problem des Sekundärversagens ließ sehr bald erkennen, daß die Kriterien der Einstellbarkeit für die Sulfonylharnstofftherapie nicht genügten, um die Chancen für einen Therapieerfolg ausreichend abzuschätzen. Da ein klinischer oder ambulanter Einstellungsversuch oft zeitraubend ist, wurden schon sehr bald Versuche unternommen, den Blutzuckerabfall nach einmaliger Sulfonylharnstoffgabe mit dem späteren Therapieerfolg zu korrelieren. Hierbei bediente man sich der einmaligen Gabe von 3,0 g D 860 oder BZ 55 (MIRSKY, DIENGOTT und DOLGER 1956 a und b, HUNT und Mitarbeiter, PFEIFFER und Mitarbeiter 1957, SACHSSE 1957, MEHNERT und MARBLE). Untersucht wurde der Blutzuckerabfall bei nüchternen Patienten 4 Stunden nach Tablettengabe und das Ausmaß dieser Blutzuckersenkung in Beziehung zum späteren Behandlungserfolg bei Durchführung einer Dauertherapie gesetzt.

Alle Untersucher kamen zu dem Ergebnis, daß dieses Testverfahren nur einen begrenzten Wert hat. Es läßt sich lediglich eine gewisse Gruppe von Diabetikern herausfinden, die auf die Sulfonylharnstofftherapie sicherlich nicht ansprechen wird. Es handelt sich um diejenigen Patienten, die nur einen mangelhaften Blutzuckerabfall (unter 30 % vom Ausgangswert) zeigen. Diabetiker, die Aussicht auf eine erfolgreiche Einstellung mit Sulfonylharnstoffen haben sollen, müssen nach PFEIFFER und Mitarbeitern (1957) einen Blutzuckerabfall von mehr als 30 % aufweisen, nach HALLER und STRAUZENBERG sowie MEYER-LEDDIN sogar von mehr als 40 bis 50 %. Aber selbst bei derart starken Blutzuckersenkungen gibt es noch zahlreiche negative Therapieausgänge. Damit dürfte der praktische Wert des Tests gering sein, insbesondere gibt er auch keinen Hinweis auf ein späteres Versagen der Sulfonylharnstofftherapie. Nach MEHNERT und MARBLE muß der Nüchternblutzucker am Testtage mit berücksichtigt werden. Je höher dieser ist, umso stärker muß der Blutzuckerabfall zum Vierstundentermin sein, wenn Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung bestehen soll. Bei einem Nüchternwert von 120 mg % genügen 20 % Senkung, bei 250 mg % sind jedoch 60 % zu fordern, mit anderen Worten muß der Blutzucker also praktisch auf Normalwerte abfallen. Auch MEHNERT und MARBLE sehen den Wert des Tests mehr in der Möglichkeit, von vornherein eine bestimmte Gruppe von Diabetikern von der Sulfonylharnstoffbehandlung auszuschließen.

b) Intravenöse Sulfonylharnstoffbelastung

Bei wissenschaftlichen Fragestellungen war man bestrebt, den Unsicherheitsfaktor, den die individuell unterschiedliche Resorption der Tabletten darstellte, durch parenterale Verabreichung auszuschalten. Als Methode der Wahl wurde so der intravenöse Test, zunächst mit BZ 55 und dann fast ausschließlich mit D 860 entwickelt. UNGER und MADINSON (1957 und 1958) empfahlen nach einer Nüchternblutzuckerbestimmung weitere Blutzuckerkontrollen 20, 30, 40 und 60 Minuten nach intravenöser Injektion von 1000 mg D 860. Die so gewonnenen Blutzuckerwerte wurden in der bei Glukosebelastungen - z. B. Traubenzuckerdoppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT - üblichen Weise als Kurven dargestellt. Es zeigte sich, daß besondere Kurvenverläufe für den Diabetes mellitus charakteristisch waren. Eine andere Darstellungsweise für die Blutzuckerwerte war die in prozentualer Abweichung vom Ausgangswert. Hierbei bekommt man für alle Kurven die gleiche Ausgangsbasis, nämlich 100 %. Als besonderer Wert für die Beurteilung solcher Kurven wur-

de der Blutzuckerabfall nach 40 Minuten von PFEIFFER und Mitarbeiter herausgestellt; allerdings war von ihnen BZ 55 verwendet worden.

aa) Intravenöse Tolbutamid-Belastung als Diabetes-Suchtest

Der Tolbutamid-Test fand die häufigste Verwendung für die Diabetes-Früherkennung, wobei es darum geht, möglichst frühe Stadien einer diabetischen Stoffwechselstörung zu erkennen, um sie einer prophylaktischen Therapie zuzuführen. Wenn auch der diagnostische Wert des Tolbutamid-Tests von den Untersuchern unterschiedlich beurteilt wird, so hat er doch wegen der relativ kurzen Testdauer und anderer Vorzüge einen festen Platz als Belastungsprobe für den Kohlenhydratstoffwechsel. Lediglich der Cortison-Glukose-Toleranz-Test zeigte bezüglich der falsch-negativen Testresultate ein günstigeres Ergebnis.

bb) Intravenöse Tolbutamid-Belastung zur Differenzierung zwischen hepatischen und insulinären Diabetesformen

Als besonders zuverlässig hat sich der Tolbutamid-Test zur Differentialdiagnose zwischen hepatischer und insulinärer Toleranzstörung bewährt (RANDIG, MEHNERT und Mitarbeiter 1962, CREUTZFELDT und Mitarbeiter 1962). Diese Tatsache, daß bei vorwiegend hepatischer Glukosetoleranzstörung der initiale Blutzuckerabfall noch vorhanden ist, wurde von CREUTZFELDT (1961) damit erklärt, daß noch genügend Insulin in den Pankreasinseln durch den Sulfonylharnstoffreiz mobilisiert werden kann.

cc) Intravenöse Tolbutamid-Belastung zur Erkennung hormonaktiver Insulome

Besonders auffallenden Blutzuckerabfall, nicht selten sogar von hypoglykämischen Symptomen begleitet, zeigten Insulompatienten (CREUTZFELDT und SÖLING), was schon frühzeitig den Test in solchen Fällen als eine diagnostische Methode geeignet erscheinen ließ.

II. METHODEN ZUR AUSWERTUNG DER BLUTZUCKER-KURVEN

1. Quotientenbildung aus Blutzuckerwerten

Das einfachste Kriterium ist in Fällen von manifestem Diabetes der erhöhte Nüchternblutzucker. Jedoch bei weniger ausgeprägten diabetischen Stoffwechselsituationen oder gar bei latentem Diabetes versagt dieses Kriterium. Darum muß man andere Charakteristika des Kurvenverlaufes heranziehen.

Der Blutzuckerabfall vom Nüchternwert nach einer bestimmten Zeit - gemessen vom Zeitpunkt der Tolbutamidinjektion - ließ sich nur in beschränktem Umfange verwenden, da schon die Streuung des Nüchternblutzuckers beträchtlich ist. Dieser Schwierigkeit begegnete man, indem man alle Blutzuckerwerte der Tolbutamid-Belastungsprozentual auf den Nüchternblutzucker bezog. Dann ergaben sich zwei Möglichkeiten der Darstellung: einerseits konnten die relativen Blutzuckerwerte verwendet werden, andererseits empfahl es sich, die Abweichungen vom Nüchternblutzucker darzustellen. Man brauchte dann nur den Nüchternwert als Nullpunkt der Ordinate zu nehmen und den Blutzuckerabfall nach unten abzutragen. Diese Darstellungsweise fand neben der Verwendung der Absolutwerte in mg % die häufigste Anwendung, da sich von ihr allgemeine Richtlinien für die Beurteilung von Testkurven gut ableiten lassen. Dennoch hat sich ein allgemein verbindlicher Bewertungsmodus noch nicht durchgesetzt. Von den zahlreich verschiedenen Bewertungsverfahren seien einige kurz erläutert: Das von HABICHT und CONSTAM und jenes von UNGER und MADISON (1957 und 1958).

Die von HABICHT und CONSTAM angegebenen Kriterien zur Beurteilung von Tolbutamid-Testkurven sind: Differenz zwischen dem 60- und 40-Minuten-Wert und der Zeitpunkt des niedrigsten Blutzuckerspiegels. Auch die Differenz zwischen dem 60- und 30-Minuten-Wert wurde durch den Nüchternwert dividiert. Vorhandener oder fehlender Wiederanstieg der Kurve nach 30 bis 40 Minuten diente ebenfalls als Kriterium.

UNGER und MADISON kam es auf den Abfall des Blutzuckers 20 bis 30 Minuten nach der Tolbutamidinjektion an, wobei wiederum Quotienten mit dem Nüchternwert als Divisor gebildet wurden.

2. Graphische Ermittlung des T_3 -Wertes

Ein ganz anderes Verfahren bringt die Blutzuckerwerte in logarithmischem Maßstab mit linearer Zeitachse (ähnlich wie bei der Bestimmung des Glucose-assimilationskoeffizienten nach CONARD) zur Darstellung, wodurch die Formbesonderheiten der Testkurven von Diabetikern und Stoffwechselgesunden besonders deutlich zum Ausdruck kommen. Nach Verbindung des Anfangs- und Endpunktes bei jeder Kurve entstanden Flächen von unterschiedlicher Form, deren Größe sich auf graphischem Wege mit einer von LANGE und KNICK (1964 und 1965) ausführlich beschriebenen Methode leicht schätzen ließ. Bei Anwendung des von ihnen bestimmten Trennmaßes T_3 mit der Maßzahl -1,5 (cm) ist zu beachten, daß die Blutzuckerwerte mit der enzymatischen POD/GOD-Methode nach HUGGETT und NIXON (1957 a und b) unter Verwendung der Testkombination der Fa. Boehringer & Söhne, Mannheim bestimmt wurden. Um mit anderen Untersuchungskollektiven vergleichen zu können, müßte man entweder die gleiche Blutzuckerbestimmungsmethode anwenden oder zuvor den T_3 -Wert auf die andere Methode einstellen.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODEN

1. Probanden

Für die vorliegende Untersuchung wurden 87 stoffwechselgesunde stationäre Patienten verschiedenen Alters zwischen 14 und 82 Jahren dem Tolbutamid-Test unterzogen; davon waren 50 Männer und 37 Frauen. Die Anwendung der Korrelationsmethode erübrigte die Unterteilung nach Altersgruppen.

2. Tolbutamid-Belastung

Zur Beurteilung des Kohlenhydratstoffwechsels wurde die intravenöse Tolbutamid-Belastung vorgenommen (nach UNGER und MADISON).

Nach etwa 10-stündiger Nahrungskarenz im Anschluß an eine KH-reiche Kost-Vorperiode wurde bei jedem Patienten Kapillarblut zur Bestimmung des

Nüchternblutzuckers abgenommen. Im Anschluß daran wurde der Inhalt einer Rastinon-Testampulle (1000 mg D 860 in 5 %iger Lösung) langsam innerhalb von ca. 3 Minuten intravenös injiziert.

Nach Ablauf von 20, 30, 40 und 60 Minuten nach der Injektion wurden weitere Kapillarblutproben für die Blutzuckerbestimmung entnommen.

Die meisten Patienten bekamen nach etwa halbstündiger Testdauer ein Hungergefühl. Hypoglykämische Symptome wurden nicht beobachtet.

Während des Testablaufs blieben die Patienten in körperlicher Ruhe.

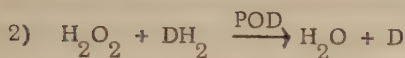
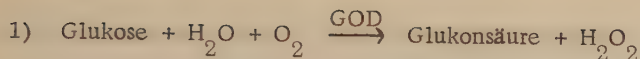
3. Blutzuckerbestimmung

Die Blutzuckerwerte wurden als "wahre Glukose" mit der enzymatischen Methode gewonnen (HUGGETT und NIXON a und b sowie SÜDHOF und RIEGEL).

Zur Bestimmung der "wahren Glukose" verwandten wir die Testkombination TC-M-II der Firma Boehringer & Söhne, Mannheim. Die Kapillarblutproben (0,1 ml) wurden in Zentrifugenröhrchen pipettiert, die zur Eiweißfällung 1 ml 3,3 %ige Perchlorsäure enthielten. Zur Auswertung wurden die Röhrchen ca. 7 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, der Überstand dekantiert und für die enzymatische Reaktion verwendet.

Bei dieser enzymatischen Reaktion wirken die Fermente, Glukoseoxydase (GOD) und Peroxydase (POD) katalysierend. Im I. Teil der Reaktion bewirkt GOD die Oxydation der Glukose zu Glukonolakton, das mit Wasser weiterreagiert und in Glukonsäure übergeht. Dabei entsteht eine äquivalente Menge Wasserstoffsuperoxyd. Dieser Teil der Reaktion läuft weitgehend spezifisch ab, da außer der D-Glukose lediglich deren epimere Verbindung, die Mannose, in geringem Maße von der GOD mit umgewandelt wird. Da bisher keine pathologischen Bedingungen bekannt sind, unter denen Mannose im Blut vorkommt, ist dieser Befund ohne praktische Bedeutung.

Im II. Teil der Reaktion bewirkt POD die Reduktion des Wasserstoffsuperoxyds durch Orthodianisidin (DH_2), das durch die Wasserstoffabgabe in einen rotbraunen Farbstoff übergeht.



Die Farbintensität des Reaktionsmediums dient indirekt als Maß für die umgesetzte Glukosemenge. Sie wird unter Verwendung eines 436 - m μ - Filters mit dem Eppendorf-Photometer durch Messung der Extinktion gegenüber einem Reagentienleerwert bestimmt. Als Bezugsbasis für die Berechnung der umgesetzten Glukose, und damit für den Blutzucker, dient ein Glukose-Standardwert von 100 mg %. Der Blutzucker läßt sich dann nach der Formel berechnen:

$$\frac{\Delta \text{ E-Probe}}{\Delta \text{ E-Standard}} \cdot 100 = \text{mg \% Glukose}$$

$\Delta \text{ E}$ ist die Extinktionsdifferenz zwischen Probe (bzw. Glukose-Standardwert) und Reagentienleerwert,

4. T_3 - Wert

Für die Auswertung der Blutzuckerkurven wurde das Verfahren von LANGE und KNICK (1964 und 1965) angewandt. Es handelt sich um das Trennkriterium " T_3 ", das zur Unterscheidung zwischen diabetischem und stoffwechselgesundem Kurvenverlauf des Tolbutamid-Tests entwickelt wurde.

Es hat sich gezeigt, daß bei Verwendung von semilogarithmischem Papier mit linearer Zeitachse (logarithmischer Maßstab: Zehnerpotenz = 9 cm) die Unterschiede zwischen diabetischen und nichtdiabetischen Testkurven deutlicher hervortraten. Die Verbindung zwischen Nüchtern- und 60-Minuten-Wert durch eine Hilfsgerade ließ eine Fläche entstehen, deren Größe durch Addition ihrer Ordinaten-Abschnitte bei den Abszissenwerten 10-, 20-, 30-, 40- und 50 Minuten ausreichend geschätzt werden kann. Der 10- bzw. 50-Minuten-Wert ergaben sich durch graphische Interpolation.

In Fällen, in denen Kurvenpunkte oberhalb der Verbindungslinie lagen, wurden die entsprechenden Ordinatenabschnitte mit umgekehrten Vorzeichen versehen. Nach Übereinkunft wurden die Ordinatenabschnitte oberhalb der Verbindungslinie mit positivem, diejenigen unterhalb mit negativem Vorzeichen behandelt, wie es folgendes Beispiel einer diabetischen Kurve veranschaulicht:

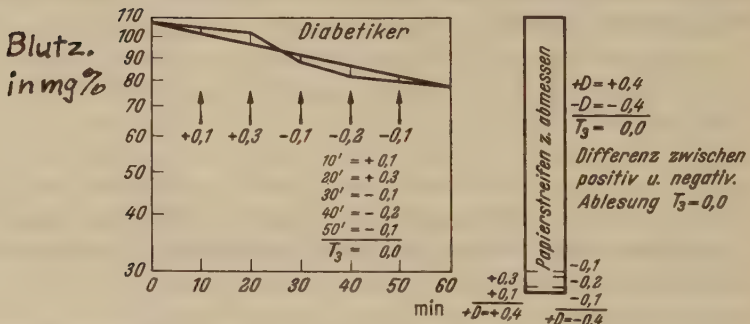
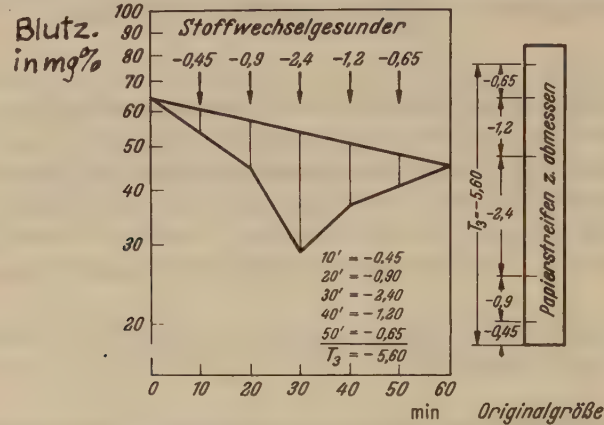


Abb. nach LANGE und KNICK (1965) S. 218

Graphische Ermittlung von T_3 an den Tolbutamid-Test-Kurven eines Stoffwechselgesunden und eines Diabetikers. Blutzuckerwerte in mg % auf halblogarithmischem Papier mit linearer Zeitachse (Logarithmischer Maßstab - in der originalen Größe - Zehnerpotenz = 9 cm). Verbindung von Nüchternwert und 60-Minuten-Wert durch eine Hilfslinie. Ausmessen der senkrechten Differenzen zwischen Kurve und Hilfslinie - in der Originalgröße der Abb. - in cm bei 20', 30' und 40' sowie als graphische Interpolation bei 10' und 50'. Differenzen von Blutzuckerwerten unterhalb der Verbindungslinie mit negativem, oberhalb mit positivem Vorzeichen.

Die Summe der jeweiligen Ordinatenabschnitte unter Berücksichtigung ihrer Vorzeichen ergibt den T_3 -Wert. Als Grenze zwischen physiologischem und pathologischem Kurvenverlauf wurde von LANGE und KNICK der Wert - 1,5 (cm) angegeben.

5. Rohrer-Index

Zur Frage der Konstitutionsabhängigkeit der Tolbutamid-Belastung sollen unsere Untersuchungen einen Beitrag liefern, indem an ihnen geprüft wird, ob der T_3 -Wert, der die Veränderung des Blutzuckerspiegels beschreibt, bei verschiedenen Gewichtsklassen unterschiedlich ausfällt. Als Hilfsgröße für das relative Körpergewicht bot sich der Rohrer-Index an, der sich nach der Formel

$$k-I = \frac{\text{Körpergewicht in g} \cdot 100}{(\text{Körperlänge in cm})^3}$$

bestimmen läßt (CURTIUS sowie HARTMANN und Mitarbeiter).

6. Statistische Methoden

"Wenn man in einer Untersuchungsreihe mehrere Merkmale an einem Individuum mißt, dann entsteht die Frage, ob zwischen zwei oder mehr Merkmalen Beziehungen oder Korrelationen bestehen. Es interessiert erstens, ob überhaupt eine Beziehung besteht, und zweitens welcher Art die Beziehung ist, ob sie sich erfassen und eventuell in einer Formel darstellen läßt. Letzteres zielt darauf ab, für andere Beobachtungen eventuelle Voraussagen oder Schätzungen zu machen." (E. JUTZI 1963).

Außer dem Lebensalter waren bei jedem unserer Probanden die Merkmale Rohrer-Index (R-I) und T_3 -Wert ermittelt worden. Damit hatten wir drei Reihen von Merkmalen, für die nun die Korrelationskoeffizienten zu bestimmen waren.

a) Einfache Korrelationsrechnung

Der Korrelationskoeffizient (r) ist ein Maß für die Straffheit einer linearen Beziehung. Zwischen zwei Reihen von Werten können drei Arten von Beziehungen unterschieden werden:

1. Es besteht ein funktionaler Zusammenhang (wie etwa zwischen der Temperatur und der Längenausdehnung eines Metallstabes); der Korrelationskoeffizient hätte in diesem Fall eines linearen Zusammenhanges den größten absoluten Wert, nämlich 1.
2. Es besteht keinerlei Beziehung, dann ist der Korrelationskoeffizient = 0. Man spricht hier auch von einem aleatorischen Zusammenhang.
3. Es sind sowohl funktionale als auch aleatorische Komponenten vorhanden. Mit solchen Zusammenhängen hat man es in der Medizin vorwiegend zu tun. Der Absolutwert des Korrelationskoeffizienten liegt hier zwischen 0 und 1. Je straffer der lineare Zusammenhang, desto mehr nähert sich der Korrelationskoeffizient dem Wert + 1 bzw. - 1.

Ein positiver Korrelationskoeffizient bedeutet, daß beispielsweise mit zunehmendem Alter der R-I im Durchschnitt wächst, und bei negativem Wert nimmt bei Zunahme der einen Variablen die andere im Durchschnitt ab.

Im Folgenden wird der Rechnungsgang kurz dargestellt (FREUDENBERG 1962, KOLLER 1940, KOLLER 1964).

r = Korrelationskoeffizient; x z. B. = Rohrer-Index (R-I); y z. B. = T_3 -Wert; z z. B. = Alter in Jahren.

$$r_{xy} = \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_{xx} \cdot S_{yy}}}$$

Hierbei bedeuten:

$$S_{xy} = \sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{\left(\sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i \right)}{n}$$

$$S_{xx} = \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2}{n}$$

$$S_{yy} = \sum_{i=1}^n y_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n y_i \right)^2}{n}$$

Entsprechend lauten die Formeln für S_{xz} , S_{yz} und S_{zz} , die für die Korrelationskoeffizienten r_{xz} und r_{yz} gebraucht werden (siehe Seite 38).

b) Signifikanz von Korrelationskoeffizienten

Mit Hilfe der Null-Hypothese wird der Korrelationskoeffizient auf Signifikanz geprüft, d. h. es wird die Wahrscheinlichkeit festgestellt für die Annahme, daß der an Hand der Ergebnisse errechnete Korrelationskoeffizient die zufällige Abweichung eines "wahren" Korrelationskoeffizienten mit dem Wert = 0 sei. Die Null-Hypothese wird verworfen, wenn die Wahrscheinlichkeit klein ist. Als "klein" betrachten wir einen Wert von höchstens 1 % ($P \leq 1 \%$). Diese Wahrscheinlichkeit ist die sogenannte Irrtumswahrscheinlichkeit, d. h. in 1 % wird die Null-Hypothese verworfen, obwohl sie zutrifft. Die Signifikanzbestimmung wurde nach der Zahl der Freiheitsgrade (Fg) mit Hilfe der Geigy-Tabellen¹⁾ vorgenommen (Fg = Zahl der Wertepaare minus zwei). Bei partiellen Korrelationskoeffizienten verringert sich die Zahl der Fg noch um 1.

1) Documenta Geigy: Wissenschaftl. Tabellen, 6. Aufl., S. 61, Basel 1960.

c) Partielle Korrelationsrechnung

Der partielle Korrelationskoeffizient ist ein Maß für den Zusammenhang z. B. zwischen x und y bei Konstanthaltung von z. Es sind bei drei Variablen drei Möglichkeiten gegeben, bei denen jeweils eine andere Größe konstant gehalten wird.

Den partiellen Korrelationskoeffizienten von x und y unter Konstanthaltung von z kürzt man durch $r_{xy \cdot z}$ ab. Sein Wert berechnet sich nach der Formel:

$$r_{xy \cdot z} = \frac{r_{xy} - r_{xz} \cdot r_{yz}}{\sqrt{(1 - r_{xz}^2) \cdot (1 - r_{yz}^2)}}$$

Sie lautet für $r_{yz \cdot x}$ und für $r_{xz \cdot y}$ analog.

d) Regressionsrechnung

Hierbei geht es um die mathematische Formulierung eines Zusammenhanges zwischen zwei Größen. Bei Vorliegen eines linearen Zusammenhanges wird eine Regressionsgerade bestimmt nach der Formel:

$$Y = bx + a.$$

Geometrisch ist der Regressionskoeffizient b der Tangenswert des Anstiegswinkels der Geraden und a der Ordinatenwert von $x = 0$, d. h. der Wert des Schnittpunktes der Geraden mit der Ordinate. Zur Bestimmung von b und a verwandten wir folgende Formeln:

$$b = \frac{\sum xy}{\sum xx}$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x}.$$

Neben der Regression von x auf y berechnet man die Regression von y auf x:

$$X = b'y + a'$$

$$b' = \frac{s_{xy}}{s_{yy}}$$

$$a' = \bar{x} - b'\bar{y}.$$

e) Mehrfachregression

Mit der Mehrfachregression kann man Formeln errechnen, die es gestatten, aus zwei Größen eine dritte zu bestimmen. Eine solche Formel lautet allgemein:

$$Y_R = b_1 x + b_2 z + K.$$

Die Konstante "K" läßt sich nach Formel bestimmen:

$$K = \bar{y} - b_1 \bar{x} - b_2 \bar{z}.$$

$\bar{x}$, $\bar{y}$ und $\bar{z}$ sind z.B. die Durchschnittswerte (arithmetisches Mittel) von R-I, T_3 und Alter der Patienten.

Zur Berechnung von b_1 und b_2 dienen folgende Gleichungen:

$$b_1 = r_{xy \cdot z} \cdot \frac{s_y}{s_x} \cdot \frac{\sqrt{1 - r_{yz}^2}}{\sqrt{1 - r_{xz}^2}}$$

$$b_2 = r_{yz \cdot x} \cdot \frac{s_y}{s_z} \cdot \frac{\sqrt{1 - r_{xy}^2}}{\sqrt{1 - r_{xz}^2}}$$

Die Standardabweichungen s_x , s_y und s_z können hierbei aus S_{xx} , S_{yy} und S_{zz} nach folgendem Ausdruck gewonnen werden:

$$s_x = \sqrt{\frac{S_{xx}}{n-1}}$$

II. ERGEBNISSE

1. Deskription der Resultate

Die mit der GOD/POD-Methode nach HUGGETT und NIXON gewonnenen Blutzuckerwerte wurden für jeden Patienten auf semilogarithmischem Papier aufgetragen, um - wie oben erläutert - den T_3 -Wert einer jeden Kurve graphisch zu ermitteln. Der Nüchternblutzucker schwankte zwischen den Extremen 46 und 97 mg %. Der T_3 -Wert hatte als Maximum + 2,5 cm und als Minimum - 9,7 cm. Der Mittelwert betrug - 3,94 cm ($\bar{y}$). Sieben Werte lagen im pathologischen Bereich, d.h. $T_3 \geq - 1,5$ cm. Das niedrigste Alter der Patienten mit pathologischem T_3 hatte ein Mann mit 46 Jahren. Das Alter der Patienten umfaßte 14 bis 82 Jahre, wobei ein Durchschnittsalter von 43,03 Jahren ($\bar{x}$) gefunden wurde. Für den Rohrer-Index (R-I) wurden Werte zwischen 1,056 und 2,561 ermittelt. Der Mittelwert lag bei 1,48 ($\bar{x}$). Da wir den R-I als Kriterium für das relative Körpergewicht benutzt haben, wäre nach HARTMANN und Mitarbeitern eine durchschnittliche Übergewichtigkeit der getesteten Patienten gegeben.

2. Statistische Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den Größen Rohrer-Index, T_3 -Wert und Alter

a) Anwendung der Korrelations- und Regressionsrechnung

Zur besseren Übersicht gehen wir von der folgenden Tabelle aus:

Tabelle 1:

Übersicht über Korrelationskoeffizienten (r) und Regressionsgeraden der drei Beziehungspaare

Nr.	Zusammenhang zw.	r	Fg. ^{+))}	Sig. ⁺⁺⁾	Regressionsgeraden
1	x und y (R-I u. T_3)	0,341	85	+	$Y = 2,40 x - 7,51$ $X = 0,05 y + 1,67$
2	z und y (Alter u. T_3)	0,465	85	+	$Y = 0,05 z - 6,11$ $Z = 4,29 y + 59,93$
3	z und x (Alter u. R-I)	0,162	85	Ø	$X = 0,002 z + 1,38$ $Z = 10,53 x + 27,43$

+) Freiheitsgrade;

++) Sig. = Signifikanz: + = signifikant ($P \leq 1\%$), (+) = statist. auffällig ($1\% < P \leq 5\%$), Ø = nicht gesichert ($P > 5\%$).

Aus der Tabelle gehen die Resultate der Korrelationsuntersuchung der drei Beziehungen hervor:

1. Rohrer-Index und T_3
2. Alter und T_3
3. Alter und Rohrer-Index.

Auf den nach Seite 23 - 25 folgenden Abbildungen wurden diese Beziehungen graphisch dargestellt. Die Winkel zwischen den Regressionsgeraden vermitteln ein Bild von der Straffheit der Zusammenhänge. Ihre Schnittpunkte haben die Koordinaten:

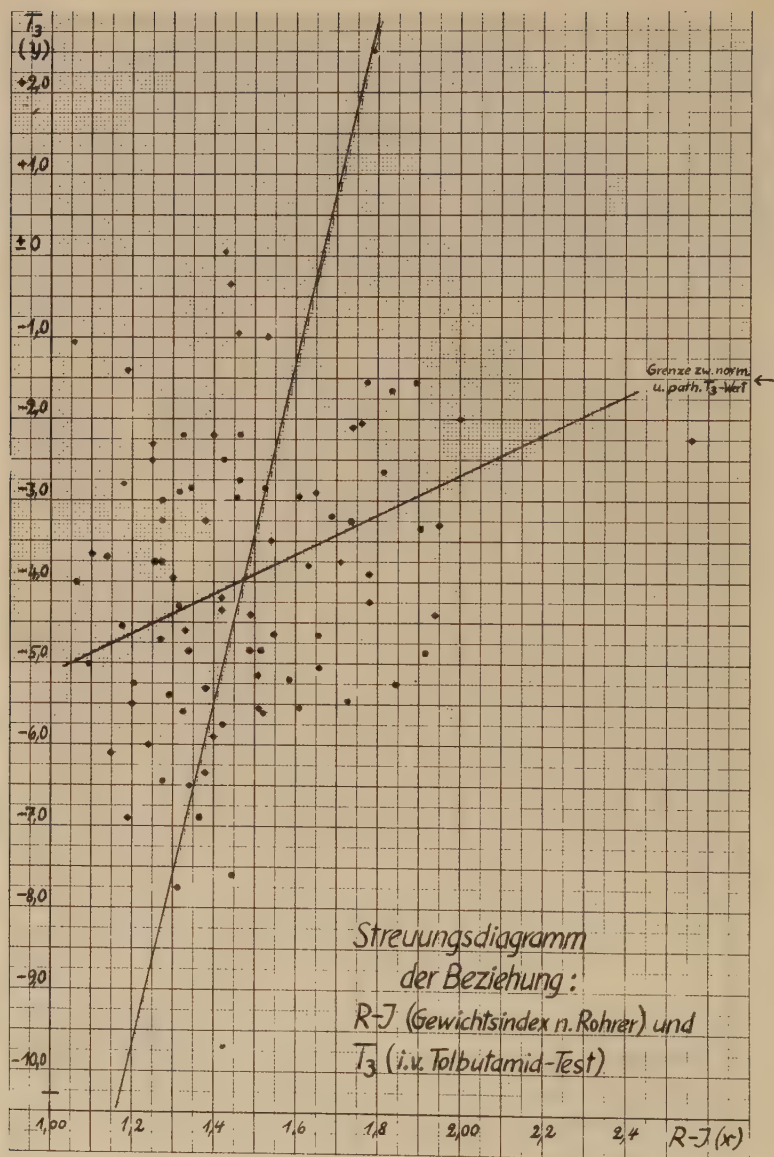
$$\text{zu 1) } \bar{x} = 1,48 \quad \text{und} \quad \bar{y} = -3,94$$

$$\text{zu 2) } \bar{z} = 43,03 \quad \bar{y} = -3,94$$

$$\text{zu 3) } \bar{z} = 43,03 \quad \bar{x} = 1,48$$

Die Zahl der Freiheitsgrade betrug hier 85.

Die Korrelationskoeffizienten zwischen T_3 -Wert und Gewichtsindex nach Rohrer (R-I) sowie für den Zusammenhang zwischen T_3 -Wert und Lebensalter lassen eine statistische Abhängigkeit des T_3 -Wertes vom relativen Körpergewicht bzw. Lebensalter erkennen. Allerdings kann der Zusammenhang durch die Abhängigkeit von der dritten Größe, dem Alter, bzw. dem Rohrer-Index, vorgetäuscht sein. Darum wurde mit Hilfe der rechnerischen Konstanthaltung dieser jeweils dritten Größe versucht, diesen Einfluß auszuschalten (s. w. u. unter b). Ein Zusammenhang zwischen Rohrer-Index und Alter läßt sich dagegen nicht sichern, da die Irrtumswahrscheinlichkeit hier größer als 10 % ist.



STREUUNGSDIAGRAMM

=====

der Beziehung

$x = R-I$ (Gewichtsindex nach Rohrer)

und

$y = T_3$ (Tolbutamid-Test)

eingezeichnet die Regressionsgeraden

$$Y = 2,40 x - 7,51$$

und

$$X = 0,05 y + 1,67$$

STREUUNGSDIAGRAMM

=====

der Beziehung

$z = \text{Alter}$

und

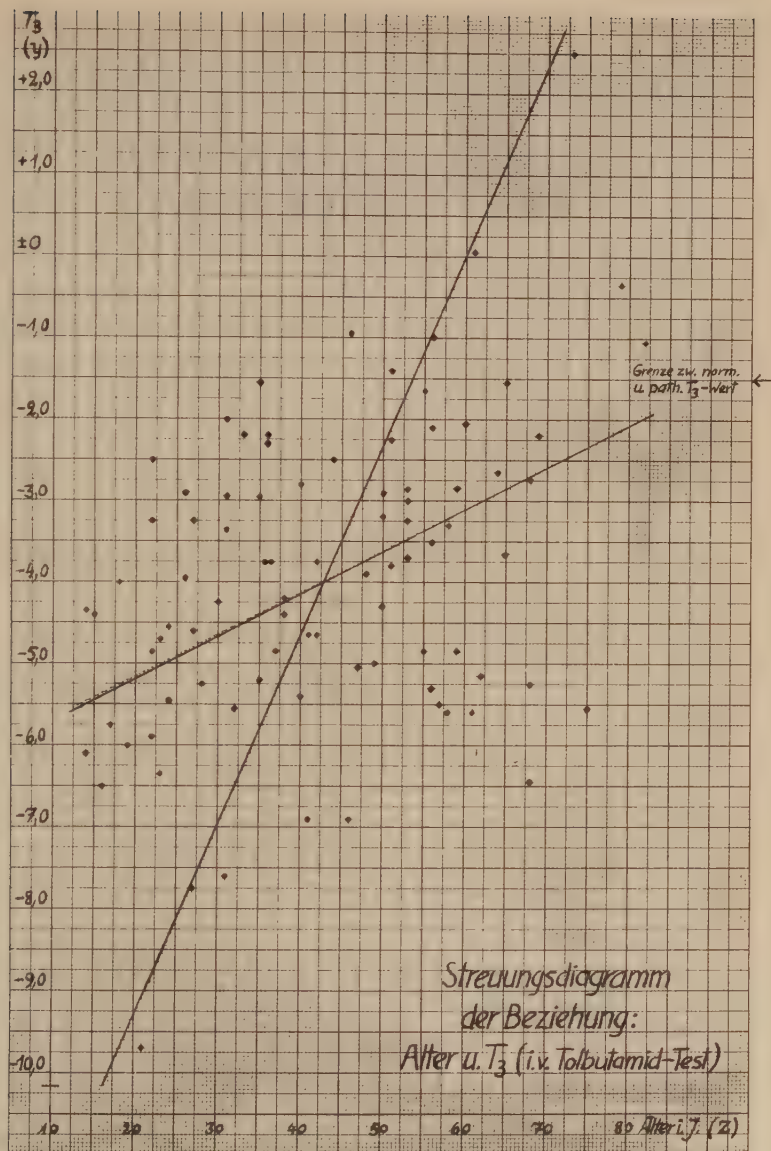
$y = T_3 \text{ (Tolbutamid-Test)}$

eingezeichnet die Regressionsgeraden

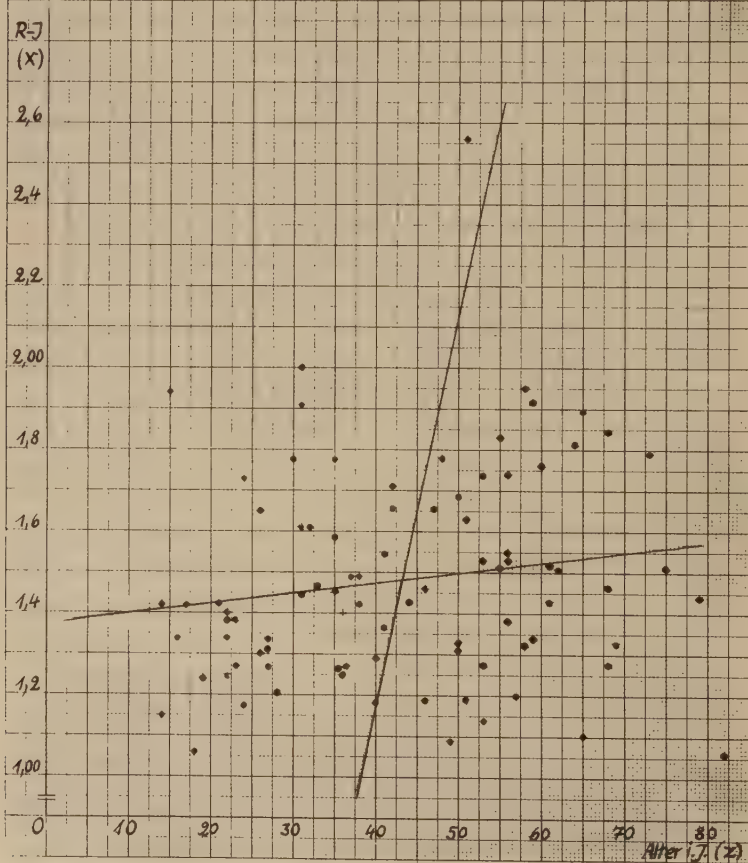
$$Y = 0,05 z - 6,11$$

und

$$Z = 4,29 y + 59,93$$



Streuungsdiagramm der Beziehung:
Alter und R-J (Gewichtsindex n. Rohrer)



STREUUNGSDIAGRAMM

=====

der Beziehung

$z = \text{Alter}$

und

$x = \text{R-I (Gewichtsindex nach Rohrer)}$

ingezeichnet die Regressionsgeraden

$X = 0,002 z + 1,38$

und

$Z = 10,53 x + 27,43$

b) Anwendung partieller Korrelationen

Bei abwechselnder Konstanthaltung der drei Größen T_3 , R-I, und Alter konnten die Korrelationen von Tab. 1 (vgl. S. 21) bestätigt werden, wie nachfolgend zu erkennen ist:

Tabelle 2:

Zusammenhang zwischen	Fg	Partieller Korr. koeff.	Sig.
1. x und y unt. Konst. haltg. von z	84	0,305	+
2. z und y " " " " x	84	0,442	+
3. z und x " " " " y	84	0,004	Ø

$x = \text{R-I}$, $y = T_3$, $z = \text{Alter}$.

Auch hier sind die ersten beiden Beziehungen signifikant im Gegensatz zur hohen Irrtumswahrscheinlichkeit der dritten. Es liegt aber auch bei Konstanthaltung des R-I (also des relativen Körpergewichtes) ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen Alter und T_3 vor, sowie andererseits ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen R-I und T_3 bei Konstanthaltung des Alters als statistisch gesichert angenommen werden kann.

c) Anwendung der Mehrfachregression

Nach Anwendung der im methodischen Teil angeführten Formeln ergab sich die Gleichung

$$Y_R = 1,926 x + 0,045 z - 8,73^{+)}$$

mit deren Hilfe man den T_3 -Wert aus den beiden Größen Rohrer-Index und Alter näherungsweise bestimmen kann.

+) $Y_R = \text{theoretischer } T_3\text{-Wert}$, $x = \text{R-I}$, $z = \text{Alter}$

Der Mehrfachkorrelationskoeffizient^{+) R_{y.xz}} gibt den Grad der Annäherung an y, der durch die Mehrfachregression erreicht wird, an. R_{y.xz} beträgt 0,534, d.h. die Gesamtstreuung der y-Werte (T₃) kann über die Alters- und R-I-Regression nur um ca. 30 % reduziert werden. Eine praktische Bedeutung hat die Formel der Mehrfachregression daher nicht.

III. DISKUSSION

1. Einfluß der Konstitution (Relatives Körpergewicht, Fettleibigkeit)

Im Schrifttum finden sich häufig Hinweise auf eine Diabetogenität der Fettleibigkeit (SCHLIACK 1961) bis zu der Feststellung, daß jeder Fettleibige als potentieller Diabetiker anzusehen sei (PETRIDES 1963, KAEDING 1964 a und b, OGILVIE sowie NEWBURGH und CONN).

PETRIDES betonte noch besonders den Einfluß der Fettleibigkeit, wenn sie von früher Jugend an bestehe. Er sah diese Einwirkung in einer Verschlechterung der Kohlenhydrat-Toleranz. KAEDING brachte Belege für eine negative Veränderung der Kohlenhydrat-Toleranz. Er machte Untersuchungen mit dem Prednison-Glukose-Toleranz-Test, wobei er bei seinem Patientengut Normal- und Übergewichtige unterschied. Die Übergewichtigen beiderlei Geschlechts zeigten eine höhere Rate (51,5 %) pathologischer Ausfälle gegenüber 30,1 % bei den Normalgewichtigen, und zugleich fand sich eine steigende Quote übergewichtiger Probanden in den höheren Lebensaltern.

BASTENIE untersuchte stoffwechselgesunde Patienten und ermittelte bei ihnen den Glukose-Assimilationskoeffizienten (nach CONARD) nach Durchführung der einfachen intravenösen Glukose-Belastung (0,33 g/kg Körpergewicht). Ein Unterschied zwischen Fettleibigkeit und Normalgewichtigen ließ sich nicht sichern. Allerdings muß gesagt werden, daß die Glukosegabe schon das Körpergewicht berücksichtigte.

$$^{+)} R_{y.xz} = \sqrt{1 - (1 - r_{xy}^2) \cdot (1 - r_{yz.x}^2)}$$

Bei der Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffen spielt das Körpergewicht insofern eine Rolle, als das Ansprechen auf diese Medikamente bei übergewichtigen Patienten günstiger war im Vergleich zu den Normal- und Untergewichtigen. OTTO faßte die indifferenten Diabetestypen mit den pyknisch-adipösen zusammen und betrachtete die asthenisch-leptosome Gruppe gesondert, da bei ihr die Sulfonylharnstoffe seltener ansprachen und häufiger ein Sekundärversagen vorkam. Bei der Bestimmung eines Glukose-Assimilationskoeffizienten vor und nach der Tolbutamid-Belastung konnte BASTENIE eine scharfe Trennung zwischen Fettleibigen und Normalpersonen feststellen. Auch KAPLAN führte den Tolbutamid-Test bei einer Gruppe von Fettleibigen durch. Er fand, daß die Adipositas in dreifacher Weise die Glukose-Toleranz beeinflussen könnte:

1. durch die "hepatic utilisation",
 2. durch "peripheral utilisation",
 3. durch "insulin sensitivity"
- im Sinne einer relativen Insulinresistenz.

Erste Auswertungen des Tolbutamid-Tests mit Hilfe des T_3 -Wertes stammen von KNICK, LANGE und HECKMANN. Sie untersuchten die Beziehung zwischen dem Grad der Fettleibigkeit (Gewichtsindex nach SCHALL^{+) und abnormalem Glukosestoffwechsel, wobei sich eine sehr enge Korrelation ergab. Nach unseren Ergebnissen, die allerdings durch Anwendung des Rohrer-Index gewonnen wurden und auch eine gewisse Korrelation zeigen, kann jedoch eine sehr enge Korrelation nicht bestätigt werden.}

2. Altersabhängigkeit

Die Untersuchungen zur Altersabhängigkeit des Kohlenhydratstoffwechsels sind besser reproduzierbar, da das Alter keiner Definition bedarf wie etwa das relative Körpergewicht oder die Konstitution. BÜRGER prägte den Begriff der "Biomorphose" und versteht darunter die Gesamtheit der altersbedingten physiologischen Veränderung in Struktur, Chemismus und Funktion des menschlichen Organismus. Unter diesem Aspekt wird auch von ihm und seinen Mitarbeitern der Kohlenhydratstoffwechsel untersucht. Zur Objektivierung der Befunde

^{+) Schall, H.: Nahrungstabellen, Leipzig 1962}

können in vielen Fällen die Funktionsproben dienen. So wurde von KLOTZ-BÜCHER der Einfluß des Lebensalters auf den Ausfall der Traubenzucker-Doppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT untersucht. Der Autor konnte eine deutliche Altersabhängigkeit feststellen. LOHMANN und BOCK beschäftigten sich in neuerer Zeit mit der Wirkung des Glucagons auf den Kohlenhydratstoffwechsel und prüften dabei speziell die Frage der Abhängigkeit vom Lebensalter, wobei sie unter ihren Probanden eine Gruppierung nach Dezennien vornahmen mit einer Anfangsgruppe von 5 - 10 Jahren sowie einer offenen Gruppe am Schluß mit den über 70-jährigen. Sie konnten mit ihrem Beitrag bestätigen, daß der Kohlenhydratstoffwechsel in starkem Maße altersabhängig ist. Insbesondere zeigten ihre Befunde, daß bei älteren Menschen mit einer schwächeren Insulinreaktion zu rechnen ist, da die Rückkehr der Blutzuckerwerte zur Norm in den jüngeren Jahrgängen rascher als in den mittleren und im Alter erfolgt. Damit fanden sie die bereits durch andere Belastungsproben festgestellte Tatsache bestätigt, daß die Fähigkeit zur Insulinausschüttung im Verlaufe des Lebens allmählich abnimmt. Als praktische Folgerung konnten sie daraus ableiten, daß der Ausfall der Glukose-Belastung in Beziehung zum Alter des Untersuchten zu bewerten ist.

Einen diabetogenen Einfluß höheren Lebensalters bestätigen KAEDING (1964 a) sowie SCHLIACK (1961). Nach MOHNIKE und LISEWSKI erfassen die Involutionvorgänge auch die den Stoffwechsel regulierenden Organsysteme. Er stellte heraus, daß ein Alternsgang in der Gewichtsveränderung auch für den Insulin bereitenden Anteil des Langerhans'schen Organs anzunehmen sei. Als Änderungsmöglichkeiten des Kohlenhydratstoffwechsels im Alter nannte er

1. ein vermindertes Kohlenhydratangebot durch altersbedingte Verschlechterung der Verdauung und Resorption, woran auch der Gewichtsrückgang des Pankreas als Verdauungsdrüse beteiligt sein könnte;
2. eine herabgesetzte Stapelfähigkeit von Glykogen durch Verkleinerung der Leberparenchymmasse und gegebenenfalls auch eine funktionelle Beeinträchtigung der hepatischen Glukoneogenese;
3. altersbedingte Gefäß- bzw. Membranveränderungen, die das Permeieren von Glukose in alle Zellen des Organismus erschweren können;

4. die Verminderung der Muskelmasse, wodurch eine Einschränkung der Speicherkapazität von Muskelglykogen bedingt würde.

Im Rahmen der altersynchronen Involutionvorgänge wies MOHNIKE auf ein Absinken des aus dem verkleinerten Inselvolumen extrahierbaren Insulins sowie auf eine abnehmende Blutversorgung der Langerhans'schen Inseln hin.

Die Abhängigkeit des Ansprechens auf Sulfonylharnstoffderivate vom Lebensalter und anderen Faktoren wurde durch zahlreiche klinische Arbeiten demonstriert (KNICK 1960, BERTRAM und Mitarbeiter 1955 - 1957, BERTRAM 1959, CONSTAM und Mitarbeiter, sowie HEINSEN und HAGEN). Nach BERTRAM (1957) ist bei jungen Diabetikern jeder Sulfonylharnstoff Erfolg eine Ausnahme.

Besonders gut objektivierbar ist die Altersabhängigkeit des Kohlenhydratstoffwechsels an der Kohlenhydrat-Toleranz. Viele Autoren bestätigen, daß diese mit dem Alter abnimmt (u. a. JAHNKE, BREITBACH und BLANK sowie GLATZEL). Ausdruck einer mit den Jahren sinkenden Kohlenhydrat-Toleranz ist auch die nach dem 40. Lebensjahr steigende Erkrankungshäufigkeit an Diabetes mellitus (GLATZEL). An Hand des abnehmenden Glukose-Assimilationskoeffizienten konnte CONARD (1955) den Einfluß zunehmenden Alters bei der intravenösen Glukose-Belastung nachweisen. Durch ihre Untersuchungen, nach denen Kurvenverläufe bei Traubenzucker-Doppelbelastung im hohen Alter auftreten können, die in jüngeren Jahren als diabetisch anzusehen wären, fanden MOHNIKE und LISEWSKI eine Bestätigung für die Annahme, daß im hohen Alter die Insulinmobilisierung nach sonst adäquater Stimulation beeinträchtigt sei.

Für den intravenösen Tolbutamid-Test gaben JAHNKE, KAPLAN sowie KNICK und Mitarbeiter (1963) die Bestätigung, daß der Blutzucker Verlauf zwar altersabhängige Kurvenunterschiede zeigt, daß diese aber nicht generell typisierbar waren.

Zur Auswertung des Tolbutamid-Tests benutzen KNICK und Mitarbeiter (1964) den T_3 -Wert bei 105 Patienten mit bioptisch verifizierter Fettleber. Eine Gruppierung nach Altersklassen

- 1) unter 30 Jahren
- 2) 30 bis unter 50 Jahren
- 3) 50 Jahre und älter

ließ keine Altersunterschiede bezüglich pathologischer ($T_3 \geq -1,5$ cm) und normaler T_3 -Werte ($T_3 < -1,5$ cm) erkennen. Unsere Ergebnisse, die gleichfalls unter Verwendung des T_3 -Wertes gewonnen wurden, ergaben eine signifikante Altersabhängigkeit für dieses Trennmaß. Die scheinbare Diskrepanz zwischen unserem und jenem Befund läßt sich vermutlich durch folgende Unterschiede in Versuchsdisposition und Auswertung erklären:

1. das Patientengut von KNICK und Mitarbeiter bestand, wie oben erwähnt, ausschließlich aus Patienten mit Steatosis hepatis, von der man weiß, daß sie vielfach bereits als prädiabetisches oder latent diabetisches Stadium anzusehen ist. Das dokumentierte sich auch in einem Anteil pathologischer T_3 -Werte von über 50 %. Unter unseren Patienten betrug dieser Anteil ca. 8 %.
2. In unsere Auswertung wurde die ganze Skala der T_3 -Werte einbezogen, während jene Autoren sich mit den beiden Klassen "pathologisch" und "normal" begnügten.

Die entsprechende Aufschlüsselung unserer Befunde zeigt die folgende Tabelle:

Alter in Jahren	$T_3 < -1,5$ normal	$T_3 \geq -1,5$ pathologisch	zusammen
unter 30	2 (23)	4 (-)	6 (23)
30 - unt. 50	23 (30)	19 (1)	42 (31)
50 u. älter	22 (27)	35 (6)	57 (33)
zusammen	47 (80)	58 (7)	105 (87)

Zahl der Probanden mit normalem bzw. pathologischem T_3 -Wert in 3 Altersklassen (nach KNICK und Mitarbeiter 1964), zum Vergleich die eigenen Fälle in Klammern.

Diese Gegenüberstellung der Aufgliederung beider Patientenkollektive macht deutlich, daß sehr wahrscheinlich die durch eine andere Fragestellung bedingte Patientenauswahl für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich ist.

Im Rahmen der oben angeführten Befunde der übrigen Autoren, deren Untersuchungen wir unter dem Aspekt der Altersabhängigkeit des Kohlenhydratstoffwechsels dargestellt haben, lassen sich unsere Ergebnisse gut einordnen.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungen zur Konstitutions- und Altersabhängigkeit des intravenösen Tolbutamid-Tests wurden an 87 stoffwechselgesunden Patienten mit einem Alter von 14 bis 82 Jahren durchgeführt.

Als Kriterium für die Konstitution wurde der Rohrer-Index benutzt. Die Blutzuckerwerte beim Tolbutamid-Test wurden als "wahre Glukose" mit der enzymatischen Methode nach HUGGETT und NIXON bestimmt. Als Auswertungskriterium für die Blutzuckerkurven des intravenösen Tolbutamid-Tests diente der T_3 -Wert. Mit Hilfe der Korrelations- und Regressionsrechnung ließ sich eine Beziehung zwischen Lebensalter und T_3 -Wert statistisch sichern. Eine weniger ausgeprägte Korrelation ergab sich zwischen dem Rohrer-Index und dem T_3 -Wert. Beide Korrelationen ließen sich aber bei Bestimmung der partiellen Korrelationskoeffizienten als signifikant bestätigen.

Mit zunehmendem Lebensalter zeigt der T_3 -Wert eine Tendenz zu pathologischen Werten, was indirekt auch auf den Tolbutamid-Test bezogen werden kann. Dieser Befund stimmt gut überein mit den mannigfachen Hinweisen im Schrifttum, daß die Glukosetoleranz mit zunehmendem Lebensalter abnimmt.

Ebenso hat auch das zunehmende relative Körpergewicht (Rohrer-Index) diesen Einfluß auf den T_3 -Wert und anzunehmenderweise auch auf den Tolbutamid-Test. Dies steht im Einklang mit der Diabetogenität der Fettleibigkeit, wie sie im Schrifttum bestätigt wird.

Geprüft wurde auch die Korrelation zwischen Rohrer-Index und Lebensalter mit dem Ergebnis, daß bei unserem Patientenkollektiv eine Tendenz zu einem Ansteigen des relativen Körpergewichts mit zunehmendem Lebensalter nicht besteht.

Intravenöse Belastung mit 1000 mg Tolbutamid bei 87 klinisch stoffwechselgesunden Probanden.

Nr. Pat.	Ge. m w	Alt. i. J. (z)	Gew. in kg	Größe in cm	Rohrer- Index (x)	Blutzucker in mg %				T ₃ -Wert in cm (y)	
						Ausg.- wert					
						20	30	40	60		
I											
1 E.G.	m	19	61	170	1,242	84	57	44	55	72	-6,0
2 H.N.	m	14	42,8	155	1,149	82	40	53	59	66	-6,1
3 M.S.	w	14	54	156	1,422	87	63	53	52	63	-4,35
4 D.G.	m	18	60	178	1,063	71	52	46	54	61	-4,0
5 P.K.	m	17	83	180	1,423	81	41	52	61	65	-5,75
6 M.K.	w	16	58	163	1,339	93	54	45	55	66	-6,5
7 G.W.	m	15	98,7	172	1,939	77	58	31	48	49	-4,4
II											
1 E.E.	w	22	51,2	154	1,401	75	46	38	42	51	-5,9
2 A.R.	m	22	70,5	174	1,338	66	49	46	38	54	-4,85
3 H.K.	m	24	63	175	1,175	55	35	35	29	35	-4,55
4 F.S.	m	21	64	165	1,424	85	39	26	36	48	-9,7
5 D.M.	m	28	68	178	1,205	65	52	36	44	60	-5,25
6 G.V.	w	27	64,5	170	1,312	99	66	59	56	100	-7,75
7 J.E.	w	27	63,3	168	1,334	73	42	44	53	53	-4,6
8 E.P.	m	22	68	176	1,247	80	63	67	71	77	-2,5
9 P.B.	m	27	62,5	170	1,272	72	55	43	58	59	-3,25
10 A.H.	w	23	61,4	169	1,272	73	53	45	48	60	-4,7
11 T.S.	w	26	49,3	144	1,651	77	61	54	44	52	-2,9
12 R.J.	w	23	58,8	162	1,382	66	34	41	44	53	-6,35

Nr. Pat.	Ge. m	Alt. i. J. (z)	Gew. in kg	Größe in cm	Rohrer- Index (x)	Blutzucker in mg %				T ₃ -Wert in cm (y)
						Ausg.- wert	nach 20	Minuten 30	40	60
13 H.S.	m	26	64	170	1,302	72	50	51	53	61
14 K.D.	m	30	75,6	162	1,777	77	58	43	46	55
15 R.B.	m	24	91	174	1,727	71	47	45	54	68
16 A.W.	m	22	67,9	170	1,382	53	40	39	41	46
III										
1 A.K.	w	32	68,5	162	1,611	76	52	42	39	53
2 R.K.	m	31	71	170	1,445	77	49	45	41	70
3 A.H.	m	40	58	165	1,291	69	57	47	35	59
4 M.S.	m	36	71,4	172	1,403	73	65	59	54	64
5 H.L.	m	38	71	171	1,420	78	71	54	46	70
6 R.T.	w	36	60	168	1,265	55	35	44	46	50
7 M.D.	w	37	61	160	1,489	78	53	45	54	63
8 J.U.	m	36	67	175	1,250	68	58	48	39	45
9 J.G.	m	38	67	165	1,491	76	57	54	48	64
10 H.N.	w	35	60,7	161	1,454	69	56	46	51	56
11 K.H.	w	40	50,3	162	1,182	73	58	51	59	63
12 F.R.	m	31	90	165	2,003	83	68	67	61	66
13 G.Z.	m	35	85	175	1,586	70	59	33	33	47
14 G.K.	w	31	75	167	1,610	82	66	57	62	69
15 E.M.	w	35	87,2	170	1,774	71	64	52	59	60
16 S.H.	w	31	71	155	1,906	75	58	45	37	44
17 N.B.	w	36	54	162	1,269	64	42	39	43	44
18 O.	m	33	80	176	1,467	78	65	60	62	67

IV

1	P.M.	m	46	56, 2	168	1, 191	79	50	34	42	56	-6, 9
2	F.B.	m	46	64, 5	164	1, 462	61	54	56	50	52	-0, 95
3	R.H.	m	44	101	192	1, 426	69	59	43	37	42	-2, 5
4	E.W.	w	50	62, 4	168	1, 315	72	45	44	52	54	-4, 3
5	W.P.	m	41	72	174	1, 366	60	34	38	38	54	-6, 9
6	F.S.	m	50	56	162	1, 317	59	51	43	39	49	-2, 9
7	H.E.	w	47	61, 7	155	1, 656	82	56	47	48	60	-5, 05
8	E.K.	w	49	50	166	1, 093	75	57	42	51	65	-5, 0
9	A.K.	m	42	84	170	1, 709	81	66	54	45	59	-3, 75
10	I.K.	w	50	80	168	1, 687	73	53	51	58	61	-3, 2
11	T.G.	w	48	84, 5	168	1, 781	81	64	56	55	70	-3, 9
12	E.B.	w	41	81, 6	174	1, 548	63	38	43	43	49	-4, 65
13	L.B.	w	42	73	164	1, 654	71	57	40	42	56	-4, 65

V

1	G.T.	w	51	113	164	2, 561	80	65	56	52	56	-2, 25
2	M.R.	w	58	83	162	1, 952	77	54	43	47	47	-3, 3
3	E.W.	w	51	83	172	1, 631	92	67	66	63	76	-3, 8
4	J.S.	m	53	78	165	1, 736	87	64	65	58	67	-3, 25
5	G.G.	m	56	70	159	1, 741	66	61	56	44	56	-2, 1
6	M.B.	w	55	87	168	1, 834	78	68	56	57	58	-1, 65
7	M.K.	w	59	68, 7	153	1, 917	80	59	48	44	59	-4, 85
8	L.G.	w	60	72, 2	160	1, 762	85	71	59	66	67	-2, 05
9	H.K.	m	57	59	170	1, 200	72	54	38	43	59	-5, 5
10	E.D.	m	58	59, 5	165	1, 324	80	51	44	49	60	-5, 6
11	H.F.	m	56	73, 2	168	1, 543	72	52	53	47	55	-3, 5
12	W.O.	m	59	53	158	1, 342	81	69	55	49	59	-2, 85

Nr. Pat.	Ge. m	Alt. i. J. (z)	Gew. in kg	Größe in cm	Rohr- Index (x)	Blutzucker in mg %				T.-Wert in cm (y)
						Ausg. - nach Minuten				
						wert	20	30	40	60
13 P.S.	m	53	72,5	168	1,528	77	63	53	61	67
14 K.M.	w	53	53,2	161	1,274	72	64	57	46	62
15 A.H.	w	55	68	165	1,513	80	59	48	44	59
16 O.Z.	m	51	65	176	1,192	64	58	42	39	40
17 M.R.	m	56	87,4	185	1,380	78	39	34	39	36
18 E.K.	m	56	74	169	1,533	65	62	50	44	47
19 H.T.	m	53	59	173	1,139	64	51	39	36	44
VI										
1 H.E.	m	62	74	170	1,506	80	58	45	47	61
2 J.K.	m	68	60,5	168	1,275	81	55	40	45	63
3 A.W.	m	61	69,5	166	1,519	64	45	29	37	45
4 P.G.	w	68	67	166	1,464	69	59	55	51	62
5 I.H.	w	69	58,5	164	1,326	77	64	54	54	57
6 M.P.	w	68	61	149	1,844	74	56	40	29	43
7 W.L.	m	64	65	153	1,814	83	69	56	43	51
8 A.S.	w	61	58,5	160	1,428	80	69	67	59	52
9 M.B.	w	65	79,1	161	1,895	77	65	56	51	52
10 G.M.	m	65	58	174	1,100	72	58	48	45	56
VII										
1 J.F.	m	79	59	160	1,440	83	67	57	51	43
2 A.M.	w	75	51	150	1,511	68	59	57	51	73
3 J.B.	m	82	51	169	1,056	82	74	67	56	59
4 J.H.	m	73	96	175	1,791	42	66	38	45	43

$$\sum_{i=1}^n z_i = 3744$$

$$\sum_{i=1}^n x_i = 128,971$$

$$\sum_{i=1}^n y_i = -342,95$$

$$\bar{z} = 43,034$$

$$\bar{x} = 1,482$$

$$\bar{y} = -3,941$$

$$\sum_{i=1}^n z_i^2 = 185958$$

$$\sum_{i=1}^n x_i^2 = 197,044$$

$$\sum_{i=1}^n y_i^2 = 1634,720$$

$$\frac{\left(\sum_{i=1}^n z_i\right)^2}{n} = 161121,103 \quad \frac{\left(\sum_{i=1}^n x_i\right)^2}{n} = 191,186 \quad \frac{\left(\sum_{i=1}^n y_i\right)^2}{n} = 1351,893$$

Ferner wurden berechnet:

$$\sum_{i=1}^n x_i y_i = -494,305$$

$$\frac{\sum_{i=1}^n x_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i}{n} = 508,393$$

$$\sum_{i=1}^n x_i z_i = 5610,277$$

$$\frac{\sum_{i=1}^n x_i \cdot \sum_{i=1}^n z_i}{n} = 5548,608$$

$$\sum_{i=1}^n y_i z_i = -13507,15$$

$$\frac{\sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n z_i}{n} = -14758,5103$$

Zahlenwerte zu den Ergebnissen und den dort angewandten Formeln:

$$s_{xx} = \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n x_i\right)^2}{n} = 5,857907$$

$$S_{yy} = \sum_{i=1}^n y_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n y_i \right)^2}{n} = 291,827$$

$$S_{zz} = \sum_{i=1}^n z_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n z_i \right)^2}{n} = 24836,897$$

$$S_{xy} = \sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{\sum_{i=1}^n x_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i}{n} = 14,08795$$

$$S_{yz} = \sum_{i=1}^n y_i z_i - \frac{\sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n z_i}{n} = 1251,3603$$

$$S_{xz} = \sum_{i=1}^n x_i z_i - \frac{\sum_{i=1}^n x_i \cdot \sum_{i=1}^n z_i}{n} = 61,669$$

LITERATURVERZEICHNIS

- BAIRD, H. D.: The new oral hypoglycemic agents.
Nutrition (London) 12 (1958), 3 - 7
- BASTENIE, F. A.: Discussion on Prediabetes: methods of investigation.
C.R.4. Congrès de la Fédération Internationale du Diabète,
Genève 1961, vol. I, p. 204 - 205.
Genève: Ed. Médecine et hygiène (1961)
- BERTRAM, F.: Die Klinik der oralen Therapie des Diabetes mellitus.
Diabetes mellitus. III. Congress of International Diabetes
Federation, Düsseldorf 1958, Stuttgart: Georg Thieme 1959,
S. 367 ff.
- , E. BENDTFELDT und H. OTTO: Über ein wirksames perorales Anti-
diabetikum (BZ 55). Dtsch.med. Wschr. 80, (1955),
1455 - 1460
- - - : Indikationen und Erfolge der peroralen Behandlung des
Diabetes Mellitus mit einem Sulfonylharnstoffderivat.
Dtsch.med. Wschr. 81 (1956), 274
- - - : Derzeitiger Stand der oralen Diabetesbehandlung.
Schw.med. Wschr. (1957), 25 - 30
- BUERGER, MAX: Altern und Krankheit als Problem der Biomorphose.
Leipzig 1960
- CAMARINI-DAVALOS, R., A. MARBLE and H.F. ROOT: Clinical ex-
perience with orinase. Metabolism 5 (1956), 904 - 910
- CONARD, V.: Mesure de l'assimilation du glucose. Acta Med. belg. ed.
vol. 1, Bruxelles 1955, zit. nach BASTENIE, F.A. a.a.O.

CONSTAM, G.R., D. BONHÔTE, H. FELLMANN, A. HELLER, A. LABHART, O. SPÜHLER und V. WENGER:

Über blutzuckersenkende Sulfonamide.

Schweiz.med.Wschr. 86 (1956), 699 - 705

CREUTZFELDT, W.: Wechselseitige Beziehungen zwischen Leber und Diabetes mellitus.

Ärztl.Forschg. 6 (1961), 252 - 267

- und H.D. SÖLING: Die orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen.

Springer-Verlag: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960

-, K. WILLE, H. KAUP: Intravenöse Belastungen mit Glucose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leberzirrhotikern und Insulomträgern. (Zugleich ein Beitrag zum diagnostischen Wert des Tolbutamid-Tests.) Dtsch.med.Wschr. 87 (1962), 2189 - 2195

CURTIUS, F.: Konstitution, in: Handb. d. Inn. Med., 4. Aufl., Bd. VI/1, S. 1 - 337, S. 64.

Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954

DRUBE, H.C. und F. HARTMANN: Der Diabetes mellitus im Entwicklungsalter. Internist 6 (1965), 22 - 30

DUNLOP, D.M., J.D. BAIRD and L.J. DUNCAN: The antidiabetic sulphonamides. J. Endocr. 15 (1957), 45 - 48

EHRHARDT, G.: Über neue peroral wirksame blutzuckersenkende Substanzen. Naturwissenschaften 43 (1956), 93

FRANKE, H. und J. FUCHS: Ein neues antidiabetisches Prinzip.

Dtsch.med.Wschr. 80 (1955), 1449 - 1452

FREUDENBERG, Karl: Grundriß der medizinischen Statistik. Stuttgart 1962

GLATZEL, H.: Die Ernährung des alternden Menschen.

Erg.inn.Med. N.F. 19 (1963), 207 - 273, S. 245

- HABICHT, J.P. and G.R. CONSTAM: The intravenous tolbutamide response test in the diagnosis of diabetes mellitus. C.R. 4. Congrès de la Fédération Internationale du Diabète, Genève 1961, vol. I, p. 215 - 218
Genève: Ed. Médecine et hygiène (1961)
- HALLER, H. und S.E. STRAUZENBERG: Ein Beitrag zur Beurteilung der Testverfahren für die Indikationsstellung der Behandlung des Diabetes mellitus mit Sulfonylharnstoffen.
Dtsch. Gesd. wes. 13 (1958), 1715 - 1719
- HARTMANN, G., L.K. WIDMER, G. CREUX, A. GREENSHER und L. KAUFMANN:
Serumlipide bei 1900 berufstätigen Männern: Beziehungen zu Körpergewicht, Konstitution und Blutdruck.
Zschr. Kreisl. forsch. 52 (1963), 425 - 438
- HEINEMANN, A., M. WEINSTEIN and R. LEVINE: Clinical experience with carbutamide and tolbutamide. Metabolism 5 (1956), 972 - 977
- HEINSEN, H.A. und H. HAGEN: Kritisches zur peroralen Diabetestherapie.
Med. Klin. 51 (1956), 1217 - 1221
- HUGGETT, A. St. G. and D.A. NIXON: Use of Glucose Oxidase, Peroxidase and O-Dianisidine in Determination of Blood and Urinary Glucose. Lancet II (1957), 368 - 370
- - : Enzymic Determination of Blood Glucose.
Biochem. J. 66 (1957), 12
- HUNT, J.A., W. OAKLEY and R.D. LAWRENCE: Clinical trial of the new oral hypoglycemic agent BZ 55. Brit. Med. J. (1956), 445 - 448
- JAHNKE, K.: Die Glukose-, Cortison-Glukose- und Rastinon-Belastungsproben bei älteren Personen. In: Fortschritte der Diabetesforschung, 1. Symposium des Dtsch. Diabetes-Komitees, Stuttgart 1963, S. 167 - 170

- , A. BREITBACH und H. BLANK: Bewertung und Behandlung des Diabetes mellitus im Alter. Internist 3 (1962), 185 - 198
- JUTZI, E.: Die Berechnung von Korrelationskoeffizienten bei nichtlinearer Abhängigkeit - ein Beispiel aus der medizinischen Forschung. Dtsch. Gesd. wes. 18 (1963), 647 f.
- KAEDING, A.: Zum Prednison-Glukose-Toleranztest, I. Mitteilung. Zschr. inn. Med. 19 (1964), 29 - 33
- und L. HENNING: Zum Prednison-Glukose-Toleranztest, II. Mitteilung. Zschr. inn. Med. 19 (1964), 448 - 453
- KAPLAN, N. M.: Tolbutamide Test in Carbohydrate Metabolism Evaluation. Arch. Int. med. 107 (1961), 212 - 224
- KLEINSORGE, H.: Blutzuckersenkung durch Sulfonamidverbindungen. Zschr. ärztl. Fortbildung 50 (1956), 407 - 411
- : Bemerkungen zu den Arbeiten über N₁-sulfanilyl-N₂-butyl-carbamid als perorales Antidiabetikum. Dtsch. med. Wschr. 81 (1956), 750 f.
- KLOTZBÜCHER, E.: Die Altersabhängigkeit des Kohlehydratstoffwechsels. Ergebnisse von Insulin- und Kohlehydratdoppelbelastungen in den verschiedenen Altersstufen. Altersforsch. 4 (1944), 354
- KNICK, B.: Zur klinischen Verwendung der oralen Antidiabetica aus der Sulfonylharnstoffreihe. Ärztl. Wschr. 13 (1958), 618 - 623
- , H. BAIER, D. BEHRENS, H. JÄGER und J. RUCKES: Die Wirkung von Sulfonylharnstoffderivaten bei Stoffwechselgesunden, Diabetikern und Leberkranken. Med. Welt (1963), 1009 - 1014
- , H. J. LANGE and K. HECKMANN: Correlation between adiposity, hepatic steatosis, and abnormal glucose metabolism. Acta Diab. latina (1964), 394 - 401

- KOLLER, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen.
Dresden-Leipzig 1940
- : Statistische Auswertungsmethoden. In: H. M. Rauen, Biochem.
Taschenbuch, T. II, Berlin-Göttingen-Heidelberg-New-York
1964, 2. Aufl., S. 959 - 1046
- LANGE, H. J. und B. KNICK: Der indirekte Validitätsnachweis für ein neues
Auswertungsverfahren des Tolbutamid-Tests.
Med. Klin. 59 (1964), 1975 - 1978
- - : Vermehrte Informationsnutzung beim Auswerten des intra-
venösen Tolbutamid-Tests. Klin. Wschr. 43 (1965),
215 - 220
- LOHMANN, D. und A. BOCK: Die Wirkung des Glucagons auf den Blut-
zuckerspiegel in Abhängigkeit vom Alter. Altersforsch. 16
(1963), 206
- MEHNERT, H. und E. MAHRHOFER: Zur Behandlung der Zuckerkrankheit
mit oralen Antidiabetika. Med. Klin. 58 (1963), 65 - 69
- , G. KALIAMPETSOS, H. MATHIES, M. HEINSIUS und W. SEITZ:
Untersuchungen über den diagnostischen Wert der intra-
venösen Belastung mit Tolbutamid. Klin. Wschr. 40 (1962),
1218 - 1220
- und A. MARBLE: Der Wert des Tabletten-Schnelltests für die Indikations-
stellung der Behandlung mit N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-
N'-butylharnstoff. Arzneimittel-Forsch. 8 (1958), 435 - 438
- MEYER-LEDDIN, H. J.: Über den Wert des akuten Versuches mit dem oralen
Antidiabetikum D 860.
Med. Klin. 53 (1958), 1938 f.
- MIRSKY, J. A., D. DIENGOTT, and H. DOLGER: Hypoglycemic action of
sulfonylureas in patients with diabetes mellitus.
Science 123 (1956), 583 f.

- - - : The relation of various variables to the hypoglycemic action of 1-butyl-3-p-tolyl-sulfonylurea in patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 5 (1956), 875 - 893
- MOHNIKE, G. und G. LISEWSKI: Stoffwechselkrankheiten im Alter. *Dtsch. Gesd. wes.* 18 (1963), 213 - 221
- , H. ULRICH und E. JUTZI: Kriterien der Einstellbarkeit von Diabetikern auf N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N'-butylharnstoff (D 860). *Dtsch. med. Wschr.* 82 (1957), 1514 f.
- NEWBURGH, L.H. and J.W. CONN: A new interpretation of hyperglycemia in obese middle-aged persons. *J. Amer. Med. Ass.* 112 (1963), 7 - 11
- OGILVIE, R.F.: Sugar tolerance in obese subjects. A review of sixty-five cases. *Quart. J. Med.* 28 (1935), 345 - 358
- OTTO, H.: Ergebnisse der langdauernden Therapie mit Sulfonylharnstoffen. C, R. 4. Congrès de la Fédération Internationale du Diabète, Genève 1961, vol. I, p. 688 - 690, Genève: Ed. Médecine et hygiène (1961)
- PETRIDES, P.: Der latente Diabetes, seine Erkennung und Prophylaxe. *Med. Klin.* 58 (1963), 70 - 73
- PFEFFER, K.H., K.J. FUCHS, W. MICHEL und H.K. FOERDER:
Die Wirkung von i. v. und oral verabreichtem N₁-sulfonyl-N₂-n-butylcarbamid (BZ 55) auf den Blutzucker bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden. *Ärzt. Wschr.* 12 (1957), 260 - 263
- PFEIFFER, E.F.: Grundlagen und Perspektiven der oralen Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffen. C.R. 4. Congrès de la Fédération Internationale du Diabète, Genève 1961, vol. I, p. 671 - 684, Genève: Ed. Médecine et hygiène (1961)

- , K. SCHÖFFLING, H. STEIGERWALD, H. DITSCHUNEIT und F. HEUBEL:
Die Bedeutung der einmaligen Tablettenbelastung für die Indikationsstellung der oralen Diabetestherapie.
Dtsch.med. Wschr. 82 (1957), 1544 - 1551
- RANDIG, K.: Diabetes mellitus und Leber.
Dtsch.med.J. 16 (1965), 105 - 112
- SACHSSE, B.: Akute Belastungen mit D 860 im Hinblick auf die orale Diabetestherapie.
Ärztl. Wschr. (1957), 870 f.
- SCHLACK, V.: Prädiabetische Stadien und frühe Erkennung des Diabetes. Ergebnisse der Diabetes-Reihenuntersuchung und methodisch-diagnostische Probleme. C.R.4. Congrès de la Fédération Internationale du Diabète, Genève 1961, vol.I, p. 197 - 203, Genève: Ed.Médecine et hygiène (1961)
- SCHÖFFLING, K., E.F. PFEIFFER, H. DITSCHUNEIT, G. TRESEK, H. STEIGERWALD und M. OTTO:
Erfahrungen bei der ambulanten Einstellung und Dauerbehandlung von 758 Zuckerkranken mit D 860.
Dtsch.med. Wschr. 82 (1957), 1515 - 1518
- SÜDHOF, H. und P.K. RIEGEL: Zur enzymatischen Blut- und Liquorzuckerbestimmung. Klin. Wschr. 38 (1960), 138
- UNGER, R.H. and L.L. MADISON: A new diagnostic test of early diabetes mellitus. Clin. Res. Proc. 5 (1957), 187
- , and L.L. MADISON: A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus. Evaluation of an intravenous tolbutamide response test. Diabetes 7 (1958), 455 - 462

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. KNICK für die Überlassung des
Themas und die Förderung, die er der Arbeit hat zuteilwerden lassen,
sowie Herrn Professor Dr. Dr. KOLLER und Herrn Dr. LANGE für
die Beratung in Fragen der statistischen Auswertung.

LEBENS LAUF

Am 5. Mai 1936 wurde ich in Ortelsburg/Ostpreußen als erstes Kind des damaligen Hauptmanns Lebrecht von Klitzing und seiner Ehefrau Ehrengard, geb. von Bredow, geboren.

Kurz vor Kriegsbeginn 1939 verließen wir Ostpreußen und wohnten bis 1945 auf dem großelterlichen Gut bei Berlin. Den Einmarsch der Roten Armee erlebten wir auf dem väterlichen Besitz Demerthin/Ostprignitz, der im Zuge der Bodenreform entschädigungslos enteignet wurde. Mein Vater, durch Kopfschuß schwer hirnerkrankt (100 % erwerbsunfähig), wurde 1945 aus Demerthin ausgewiesen und ging allein nach Westdeutschland.

Da mir in der Zone der Übergang in die höhere Schule verweigert wurde, kam ich 1949 nach Westberlin auf die Schillerschule. 1951 gelang es meinem Vater, seine Familie in Gustavsburg/Hessen zusammenzuführen.

Ich besuchte von da ab das Gutenberg-Realgymnasium in Wiesbaden, wo ich am 25. II. 1958 die Reifeprüfung bestand.

Nach dem 8-wöchigen Krankenpflegepraktikum im St. Vincenz-Krankenhaus in Mainz begann ich im Mai 1958 mein Medizinstudium an der hiesigen Johannes Gutenberg-Universität und schloß es am 29. Januar 1965 mit dem Staatsexamen ab.

